

Universitätsspital Zürich
Klinik für Neonatologie
Direktor: Prof. Dr. med. H. U. Bucher

Arbeit unter Leitung von Dr. med. Antonio Leone

**Neonatale Morbidität spät Frühgeborener im Vergleich
zu reifen Neugeborenen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt

von

Patrick Ersfeld

aus Deutschland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. H. U. Bucher

Zürich 2011

Inhalt

I.	Zusammenfassung.....	4
II.	Einleitung.....	6
III.	Methodik.....	8
A.	Datenerhebung.....	8
IV.	Resultate.....	10
A.	Studiengruppe und Kontrollgruppe.....	10
B.	Geschlechterverteilung	10
C.	Schwangerschaft	11
1.	Schwangerschaftskomplikationen.....	12
2.	Gestationsalter	12
D.	Perinatalperiode.....	13
1.	Geburtsmodus.....	13
2.	Subpartale und neonatale Warnzeichen.....	14
3.	Masse bei Geburt	15
E.	Neonatalperiode.....	16
1.	Atmung.....	18
2.	Apnoen und Bradykardien.....	20
3.	Hyperbilirubinämie.....	20
4.	Hypoglykämie	21
5.	Hypothermie.....	21
6.	Ernährungsprobleme.....	22
7.	Komplikationen und Komplikationsrate.....	22
8.	Hospitalisationsdauer.....	24
V.	Diskussion.....	26
VI.	Literaturverzeichnis.....	35
VII.	Anhang.....	38

VIII.	Danksagung	39
IX.	Curriculum vitae	40

I. Zusammenfassung

Fragestellung

Diese Studie untersucht die Inzidenz spät frühgeborener Kinder, den Schwangerschaftsverlauf und die neonatale Morbidität. In einem Vergleich mit reifen termingeborenen Kindern, die im gleichen Zeitraum zur Welt kamen, soll die Hypothese überprüft werden, dass spät frühgeborene Kinder nicht nur eine höhere Morbidität haben, sondern auch länger im Spital hospitalisiert werden müssen und infolge dessen für höhere Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich sind.

Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der die Daten spät frühgeborener Kinder (Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen) ausgewertet wurden, die zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2007 in fünf Spitälern des Kantons Zürich geboren wurden. Die neonatale Morbidität der Studiengruppe wurde einer Kontrollgruppe gegenübergestellt, in die reife Neugeborene mit einem Gestationsalter zwischen 39 0/7 und 40 6/7 Schwangerschaftswochen eingeschlossen und im gleichen Zeitraum geboren wurden. Ausschlusskriterien waren Mehrlingsgeburten, Kinder mit auffälliger Pränataldiagnostik oder kongenitalen Fehlbildungen, mütterlicher Drogen- und/oder Alkoholkonsum und eine unvollständige Datenarchivierung.

Resultate

Es wurden die Daten von insgesamt 2216 Neugeborenen ausgewertet. Die 530 spät frühgeborenen Kinder zeigten dabei eine signifikant höhere neonatale Morbidität im Vergleich zu den 1686 termingeborenen Kindern. Das Atemnotsyndrom, der zusätzliche Sauerstoffbedarf, die Hyperbilirubinämie, die therapiebedürftige Hypoglykämie und die Hypothermie traten signifikant häufiger in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe auf und führten zu einer signifikant höheren Hospitalisationsdauer. Das Risiko mindestens eine der angeführten Komplikationen zu entwickeln, war bei den spät frühgeborenen Kinder fast achtmal so hoch wie bei den reifen Neugeborenen und korrelierte umgekehrt mit dem Gestationsalter.

Schlussfolgerung

Spät frühgeborene Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen zeigen eine signifikant höhere Rate an medizinischen Komplikationen und eine längere Hospitalisationsdauer im Vergleich zu termingeborenen Kindern, sodass sie einen erhöhten Bedarf an medizinischen und auch finanziellen Ressourcen benötigen.

II. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten standen vor allem kleine Frühgeborene und extreme Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit im Zentrum der Forschung. Um die Mortalität und Morbidität dieser Kinder zu verbessern, wurden nicht nur geburtshilfliche Strategien, sondern insbesondere auch neonatale Therapien weiterentwickelt und Abläufe der intensivmedizinischen Versorgung verbessert. Dies konnte erreicht werden unter anderem durch den Einsatz pränataler Steroide zur Lungenreifungsinduktion, durch die intrauterine Verlegung der Schwangeren in Perinatalzentren mit neonatologischen Intensivbetreuungsplätzen und hochspezialisiertem Personal, sowie der Einführung der Surfactant-Therapie in den 80er Jahren. Eine der häufigsten Ursachen einer Frühgeburt sind vorzeitige Kontraktionen. Durch den erfolgreichen Einsatz tokolytischer Substanzen wird in vielen Fällen die vorzeitige Wehentätigkeit gehemmt, sodass die Geburt durchaus auch mehrere Wochen hinausgezögert wird und ein Gestationsalter von mehr als 34 vollendeten Schwangerschaftswochen erreicht werden kann. Dadurch kann die neonatale Mortalität und Morbidität der Kinder nachweislich verbessert werden [1]. Diese Massnahmen haben in erster Linie das Schicksal extrem frühgeborener Kinder verbessert, aber auch die Zahl der spät frühgeborenen Kinder erhöht.

In der Schweiz gehören inzwischen rund 4% der Neugeborenen zu der Gruppe der spät Frühgeborenen, die mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen geboren werden [2]. Da in den letzten zwei Jahrzehnten eine Zunahme in dieser Altersgruppe beobachtet wurde [3] und wahrscheinlich noch mit weiter steigenden Zahlen zu rechnen ist, wird nun auch diesen Kindern mehr wissenschaftliche Beachtung geschenkt [1, 4-6]. Obwohl sie eine geringere Mortalität und Morbidität als extrem Frühgeborene aufweisen, konnten verschiedene Studien belegen, dass auch spät Frühgeborene aufgrund ihrer physiologischen und metabolischen Unreife betreuungsintensiver sind als reife Neugeborene [2, 4-8]. Nach den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie können spät Frühgeborene nach der Geburt meist bei ihrer Mutter bleiben und auf einer Wochenbettstation betreut werden, solange gewisse prophylaktische Massnahmen - wie beispielsweise ausreichend Wärme- und Nahrungszufuhr - gewährleistet sind [9]. Häufig treten jedoch Komplikationen auf, die eine mehr oder weniger lange Hospitalisation auf einer neonatologischen Station notwendig machen, was nicht nur zu einer Trennung von Mutter und Kind führt, sondern auch in höheren Kosten für das Gesundheitssystem resultiert.

Ziel dieser Studie war es Art und Häufigkeit medizinischer Probleme von spät Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen, die zwischen dem

1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2007 im Universitätsspital Zürich, im Stadtspital Triemli, im Spital Zollikerberg, im Spital Limmattal und im Spital Uster geboren wurden, zu evaluieren. Zudem soll die Häufigkeit und Dauer einer intensivmedizinischen Betreuung erfasst werden. Diese Daten sollen mit denen von reifen Neugeborenen, die im selben Zeitraum im Universitätsspital Zürich zur Welt kamen, verglichen werden ebenso wie mit den Ergebnissen in der internationalen Literatur.

III. Methodik

A. Datenerhebung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Multicenter-Studie. Es wurden die Daten aller spät frühgeborenen Kinder (Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen) aus dem Universitätsspital Zürich und vier umliegenden geburtshilflich tätigen Spitälern im Grossraum Zürich erhoben. Gemäss den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie verfügt das Universitätsspital Zürich über eine Wochenbettstation und eine neonatologische Intensivstation Level III, das Spital Zollikerberg und das Stadtsipital Triemli sind jeweils mit einer Wochenbettstation und einer Neonatologie-Abteilung Level II ausgestattet, Spital Limmattal und Spital Uster haben jeweils eine Wochenbettstation Level I zur Betreuung von spät Frühgeborenen und reifen Neugeborenen [10, 11]. Es wurden bewusst geburtshilflich tätige Spitäler ausgesucht, die auf verschiedenen Levels die Betreuung von Früh- und Neugeborenen übernehmen, sodass das Kollektiv der Studiengruppe als repräsentativ angesehen werden kann.

Der Schreibende besuchte persönlich die genannten Spitäler und evaluierte die Akten aller spät frühgeborenen Kinder, die zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2007 geboren wurden. Dem gegenüber wurden die Daten einer Kontrollgruppe gestellt, bei der es sich ausschliesslich um reife Termingeborene handelte (Gestationsalter zwischen 39 0/7 und 40 6/7 Schwangerschaftswochen), die alle im Universitätsspital Zürich zur Welt kamen.

Primäres Einschlusskriterium sowohl für die Studien- als auch für die Kontrollgruppe war das Gestationsalter bei Geburt. Die exakte Bestimmung desselben ist jedoch nicht immer einfach. In der Studiengruppe wurde bei 98% der Kinder der Geburtstermin mittels Ultraschall in der Frühschwangerschaft (11 – 14 Wochen) festgelegt (95% CI: 5-7 Tage) [12].

Bewusst erfolgte der Einschluss unabhängig vom Geburtsmodus oder von subpartalen oder neonatalen Warnzeichen oder weiteren Komplikationen. Alle Mehrlingsgeburten wurden primär sowohl aus der Studien-, als auch aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen, da diese eine erhöhte Morbidität aufweisen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine auffällige Pränataldiagnostik und/oder kongenitale Fehlbildungen, mütterlicher Drogen- und/oder Alkoholkonsum, sowie eine unvollständige Dokumentation. Es gab keine Ausschlusskriterien bezüglich pränataler mütterlicher Komplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes oder vorzeitiger Blasensprung, da dies häufige Ursachen einer Frühgeburt sind. Als Komplikationen wurden alle Ereignisse erfasst, die zu einer Hospitalisation auf einer Neonatologieabteilung führten. Hierzu zählten im Einzelnen die

respiratorische Adaptationsstörung verschiedener Ausprägung, die Hypoglykämie, die Hyperbilirubinämie und die Hypothermie, die später noch genauer definiert werden sollen.

Die Daten wurden in einer elektronischen Datenbank anonym gespeichert und die statistischen Zahlen mittels der Statistik- und Analysesoftware SPSS Version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) berechnet.

IV. Resultate

A. Studiengruppe und Kontrollgruppe

Im zweijährigen Untersuchungszeitraum zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2007 konnten insgesamt 553 spät frühgeborene Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen in die Studiengruppe eingeschlossen werden. Für die Kontrollgruppe konnten die Daten von insgesamt 1689 reifen Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 39 0/7 bis 40 6/7 Schwangerschaftswochen erhoben werden.

Die Studiengruppe repräsentiert 44.6% (n=553) der Frühgeborenen (n=1240) und 4.1% aller lebenden Neugeborenen (n=13`381), die im Untersuchungszeitraum in den teilnehmenden Zentren geborenen wurden. Bezogen auf die Untergruppen ergibt sich eine Inzidenz von 8.6/1000 für die spät Frühgeborenen mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen, von 11.4/1000 und 19.6/1000 für die spät Frühgeborenen mit 35 bzw. 36 vollendeten Schwangerschaftswochen.

23 Kinder der Studiengruppe (4.16%) und drei Kinder der Kontrollgruppe (0.18%) wurden aufgrund unvollständiger Daten oder anderer oben genannter Ausschlusskriterien von der Auswertung ausgeschlossen. Somit konnten insgesamt 530 spät Frühgeborene in die Studiengruppe und 1686 reife Neugeborene in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

B. Geschlechterverteilung

In der Studiengruppe waren mit 59.1% (n=313) signifikant ($p=0.016$) mehr männliche Probanden als in der Kontrollgruppe mit 53.1% (n=895). Um einen Einfluss des Geschlechts auf die neonatale Morbidität auszuschliessen, wurde eine Geschlechterkorrektur durchgeführt, indem 172 weibliche Probanden vorübergehend aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen wurden. Somit fanden sich in beiden Gruppen 59.1% Jungen und 40.9% Mädchen, woraus sich ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 1: 1.44 ergibt.

Nach Anwendung multivariabler logistischer Regressionsanalysen zeigte sich in diesen beiden vergleichbaren Gruppen trotz des Ungleichgewichts zu Gunsten der Jungen keine Assoziation mit

einem gesteigerten Risiko für eine erhöhte neonatale Morbidität. Aufgrund dieser Ergebnisse konnten wir die Analysen mit den nicht auf das Geschlecht korrigierten Gruppen durchführen.

C. Schwangerschaft

Eine Übersicht über die demographischen Daten und die geburtshilflichen Fakten gibt Tabelle 1.

Demographische Daten	Spät Frühgeborene (n=530)				Spät Frühgeborene (n=530)	Termin-geborene (n=1686)	P ²
	≥34 SSW (n= 115)	≥35 SSW (n= 153)	≥36 SSW (n= 262)	P ¹			
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	34 2/7	35 3/7	36 3/7	-	35 5/7	39 6/7	-
Präeklampsie	10 (8.7)	7 (4.6)	7 (2.7)	0.035	24 (4.5)	11 (0.7)	<0.001
Gestationsdiabetes	4 (3.5)	0 (0.0)	4 (1.5)	0.32	8 (1.5)	8 (0.5)	0.014
Männliches Geschlecht	62 (53.9)	90 (58.8)	161 (61.5)	0.39	313 (59.1)	895 (53.1)	0.016
Sectio caesarea	72 (62.6)	65 (42.5)	122 (46.6)	0.003	259 (48.9)	363 (21.5)	<0.001
Forcepsextraktion	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.023	2 (0.4)	1 (0.1)	0.14
Vakuumentextraktion	1 (0.9)	7 (4.6)	14 (5.3)	0.13	22 (4.2)	246 (14.6)	<0.001
Spontangeburt	40 (34.8)	81 (52.9)	126 (48.1)	0.010	247 (46.6)	1076 (63.8)	<0.001
Apgar (Mittel)	8/9/9	8/9/9	8/9/9	-	8/9/9	8/9/9	-
Nabelschnurarterien-pH (Mittel)	7.30	7.28	7.27	-	7.28	7.27	-
Subpartale/neonatale Warnzeichen	15 (13.0)	22 (14.4)	29 (11.1)	-	66 (12.5)	378 (22.4)	<0.001
Geburtsgewicht in g (Mittel)	2251	2535	2779	<0.001	2594	3489	-
- Untergewicht	7 (6.1)	7 (4.6)	14 (5.3)	0.86	28 (5.3)	78 (4.6)	0.54
- Kleinwuchs	7 (6.1)	11 (7.2)	17 (6.5)	0.93	35 (6.6)	114 (6.8)	0.90
- Mikrozephalie	9 (7.8)	5 (3.3)	9 (3.4)	0.12	23 (4.3)	43 (2.6)	0.035

Tabelle 1: Demographische Daten und geburtshilfliche Charakteristika der spät Frühgeborenen (Studiengruppe) und der Termingeborenen (Kontrollgruppe). Daten ausgedrückt in Anzahl (n) und in Prozent (%). SSW = Schwangerschaftswochen. Untergewicht = Geburtsgewicht < 3. Perzentile, Kleinwuchs = Körperlänge < 3. Perzentile, Mikrozephalie = Kopfumfang < 3. Perzentile.

1. Schwangerschaftskomplikationen

Über den Schwangerschaftsverlauf können an dieser Stelle nur bedingt Aussagen gemacht werden, da in einem Grossteil der Fälle nur Zugriff auf die kindlichen Akten bestand.

Bei 1.5% (n=8) der spät Frühgeborenen war ein mütterlicher Gestationsdiabetes bekannt, während nur 0.5% (n=8) der Mütter von reifen Neugeborenen von dieser Schwangerschaftskomplikation betroffen waren. Darüber ob der mütterliche Gestationsdiabetes einen Einfluss auf das Gestationsalter bei Geburt hat, kann hier keine Aussage gemacht werden.

Die Präeklampsie trat mit 4.5% (n=24) signifikant häufiger bei den spät Frühgeborenen, als bei den reifen Neugeborenen mit 0.7% (n=11) auf. Betrachtet man die Studiengruppe für sich, so fällt auf, dass die Präeklampsie je häufiger auftritt, desto geringer das Gestationsalter ist, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ist.

2. Gestationsalter

In der Studiengruppe (n=530) lag das mittlere Gestationsalter der spät Frühgeborenen bei 35 5/7 Schwangerschaftswochen (zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen). Für eine detailliertere Analyse wurde die Studiengruppe nochmals unterteilt in drei Untergruppen. Die Untergruppe der spät Frühgeborenen mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen (n=115) hatte ein mittleres Gestationsalter von 34 2/7 Schwangerschaftswochen (zwischen 34 0/7 und 34 6/7), in der Untergruppe mit 35 vollendeten Schwangerschaftswochen (n=153) lag das mittlere Gestationsalter bei 35 3/7 Schwangerschaftswochen (zwischen 35 0/7 und 35 6/7) und in der Untergruppe mit 36 vollendeten Schwangerschaftswochen (n=262) bei 36 3/7 Schwangerschaftswochen (zwischen 36 0/7 und 36 6/7).

D. Perinatalperiode

1. Geburtsmodus

63.8% (n=1076) der reifen Neugeborenen kamen durch eine Spontangeburt zur Welt, während dies nur bei 46.6% (n=247) der spät Frühgeborenen der Fall war, hier besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$). Dafür wurden mit 48.9% (n=259) signifikant mehr spät Frühgeborene als reife Neugeborene (21.5%; n=363) per Sectio caesarea geboren, womit die Sectio caesarea 2.3 (95% Confidence Interval (CI): 2.0-2.6) mal häufiger in der Studien- als in der Kontrollgruppe durchgeführt wurde.

Deutlich seltener sind in beiden Gruppen die vaginal-operativen Geburtsmodi. Während jedoch nur 4.2% (n=22) der spät Frühgeborenen mittels Vakuumextraktion entwickelt wurden, kamen 14.6% (n=246) der reifen Neugeborenen auf diese Weise zur Welt. Hier ist ein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p < 0.001$).

Die Forcepsentbindung nimmt sowohl in der Studiengruppe mit 0.4% (n=2), als auch in der Kontrollgruppe mit 0.1% (n=1) nur einen sehr geringen Anteil ein, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen zeigten sich jedoch keine hoch signifikanten Unterschiede bezüglich des Geburtsmodus.

Eine graphische Darstellung der Geburtsmodi in Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigt nachfolgende Abbildung 1.

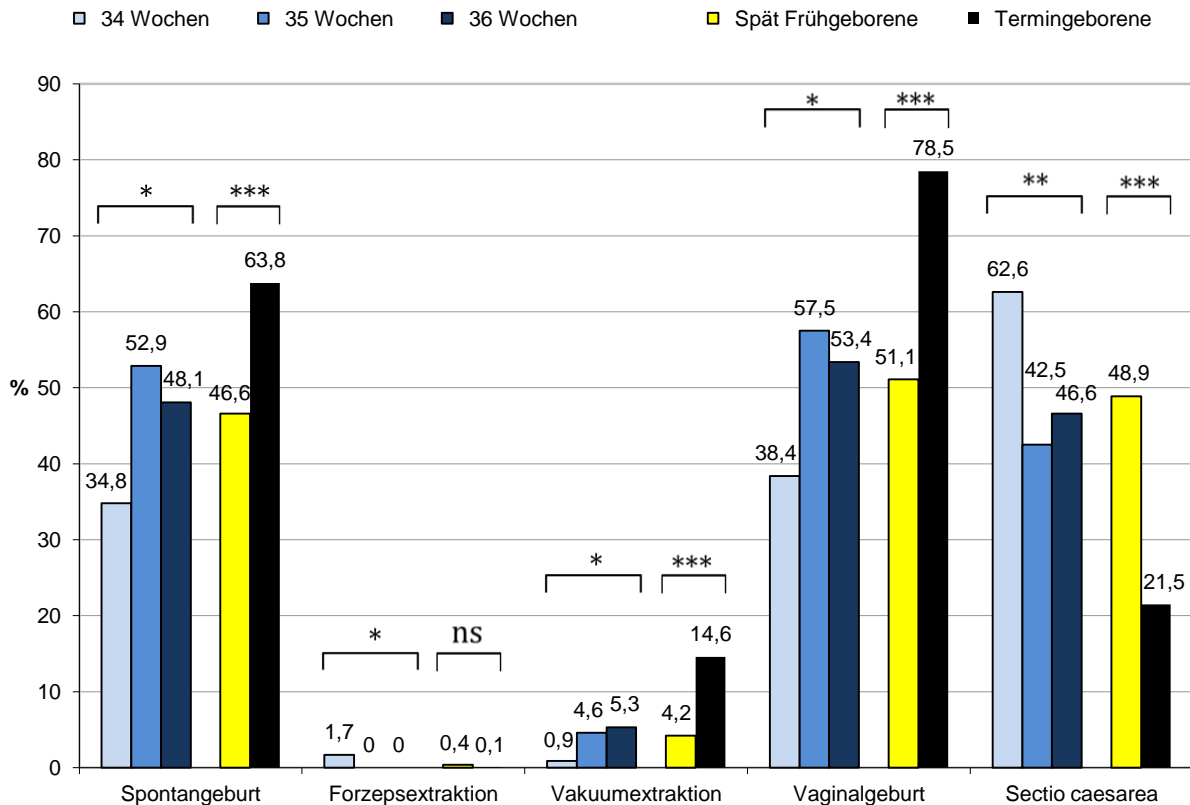


Abbildung 1: Verteilung (in %) des Geburtsmodus bezogen auf das Gestationsalter der spät Frühgeborenen (Studiengruppe) und der Termingeborenen (Kontrollgruppe). Legende: ns nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

2. Subpartale und neonatale Warnzeichen

Zu den subpartalen Warnzeichen zählen ein pathologisches Cardiotocogramm (CTG), eine Mikroblut-Untersuchung mit einem pH < 7.20 , ein Nabelschnurarterien-pH < 7.15 und mekoniumhaltiges Fruchtwasser. Die neonatalen Warnzeichen sind definiert als ein Apgar ≤ 4 im Alter von 1 Minute und/oder ein Apgar ≤ 6 im Alter von 5 Minuten.

Bei 12.5% (n=66) der spät Frühgeborenen und bei 22.4% (n=378) der reifen Neugeborenen trat mindestens ein subpartales oder neonatales Warnzeichen auf. Obwohl statistisch gesehen reife Neugeborene damit signifikant häufiger subpartale oder neonatale Warnzeichen hatten, konnte mittels Chi-Quadrat-Verteilung ein Einfluss auf die neonatale Morbidität ausgeschlossen werden.

a) Nabelschnurarterien-pH

Der mittlere Nabelschnurarterien-pH lag sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe im Normbereich mit vergleichbaren Werten, er betrug bei spät Frühgeborenen im Mittel 7.28 und bei reifen Neugeborenen 7.27.

b) Apgar-Werte

Bezüglich der Apgar-Werte gab es weder Unterschiede zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe, noch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen. Die mittleren Apgar-Werte betrugen in allen Gruppen 8 bei der Beurteilung im Alter von einer und fünf Minuten, und 9 im Alter von zehn Minuten.

3. Masse bei Geburt

a) Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht betrug in der Studiengruppe 2594 g (minimal 1100 g bis maximal 4370 g) und 3489 g (minimal 2290 g bis maximal 5080 g) in der Kontrollgruppe.

Innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen zeigten die Kinder mit einem Gestationsalter von 34 vollendeten Schwangerschaftswochen ein signifikant geringeres mittleres Geburtsgewicht von 2251 g gegenüber den Kindern mit 35 vollendeten Schwangerschaftswochen, deren mittleres Geburtsgewicht 2535 g betrug, und auch gegenüber den Kindern mit einem Gestationsalter von 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, deren mittleres Geburtsgewicht bei 2779 g lag.

b) Untergewicht, Kleinwuchs und Mikrozephalie

Untergewicht, Kleinwuchs und Mikrozephalie für das Gestationsalter werden als Werte unter der 3. Perzentile in den Wachstumskurven von Voigt definiert, wie es in der Publikation von Bucher [13] empfohlen wird.

5.3% (n=28) der spät Frühgeborenen zeigten bei Geburt ein Untergewicht, 6.6% (n=35) einen Kleinwuchs und 4.3% (n=23) eine Mikrozephalie für das Gestationsalter. Es zeigt sich somit kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p=0.54$), denn von den reifen Neugeborenen zeigten bei Geburt 4.6% (n=78) ein Untergewicht, 6.8% (n=114) einen Kleinwuchs und 2.6% (n=43) eine Mikrozephalie für das Gestationsalter. Auch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen konnten keine signifikanten Unterschiede für Untergewicht, Kleinwuchs oder eine Mikrozephalie für das Gestationsalter gezeigt werden.

E. Neonatalperiode

Der Verlauf der Neonatalperiode wird wesentlich beeinflusst vom Auftreten und der Anzahl verschiedener Komplikationen. Für diese Arbeit wurden Daten hinsichtlich der folgenden Krankheitsbilder evaluiert: respiratorische Probleme, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, Hypothermie und die Kombination mehrerer Diagnosen. Apnoen und Bradykardien wurden genauso untersucht wie Ernährungsprobleme (Tabelle 2), jedoch nicht in die Kombination mehrerer Diagnosen (Komplikationen und Komplikationsrate) und in die Berechnungen der Morbidität als Ursache für die Hospitalisationsdauer einbezogen. Grund dafür war die nicht einheitliche Dokumentation und Unterschiede im Management dieser Krankheitsbilder in den verschiedenen Kliniken.

Eine Übersicht gibt nachfolgende Tabelle 2.

Pathologie	Spät Frühgeborene (n=530)				Spät Frühgeborene (n=530)	Termin-geborene (n=1686)	P ²
	>34 SSW (n= 115)	>35 SSW (n= 153)	>36 SSW (n= 262)	P ¹			
Atemnotsyndrom	73 (63.5)	56 (36.6)	55 (21.0)	<0.001	184 (34.7)	78 (4.6)	<0.001
Sauerstoffbedarf	37 (32.2)	27 (17.6)	24 (9.2)	<0.001	88 (16.6)	38 (2.3)	<0.001
Sauerstofftage (Mittel)	0.97	0.56	0.15	<0.001	0.45	0.05	<0.001
Maschinelle Beatmung	7 (6.1)	5 (3.3)	4 (1.5)	0.018	16 (3.0)	4 (0.2)	<0.001
Nasen-CPAP	12 (10.4)	8 (5.2)	6 (2.3)	0.003	26 (4.9)	2 (0.1)	<0.001
Hyperbilirubinämie	68 (59.1)	73 (47.7)	112 (42.7)	0.014	253 (47.7)	57 (3.4)	<0.001
Hypoglykämie	29 (25.2)	22 (14.4)	25 (9.5)	<0.001	76 (14.3)	10 (0.6)	<0.001
Hypothermie	0 (0.0)	6 (3.9)	7 (2.7)	0.23	13 (2.5)	10 (0.6)	<0.001
Apnoen u. Bradykardien ⁱ	16 (13.9)	15 (9.8)	7 (2.7)	<0.001	38 (7.2)	11 (0.7)	<0.001
Ernährungsprobleme ⁱ	22 (19.1)	17 (11.1)	5 (1.9)	<0.001	44 (8.3)	17 (1.0)	<0.001
Komplikationen *	105 (91.3)	114 (74.5)	156 (59.5)	<0.001	375 (70.8)	156 (9.3)	<0.001
Komplikationsrate ** (± SD)	1.70 (±0.905)	1.14 (±0.911)	0.78 (±0.761)	<0.001	1.08 (±0.907)	0.10 (±0.333)	<0.001
Hospitalisationstage (Mittel)	13.6	12.1	7.0	<0.001	9.9	5.2	<0.001

Tabelle 2: Neonatale Morbidität von spät Frühgeborenen (Studiengruppe) und Termingeborenen (Kontrollgruppe).

Zahlen als absolute Werte und in Prozent (%). Sauerstoff- und Hospitalisationstage als Mittelwerte. Komplikationsrate als Mittelwert ± Standardabweichung (± SD). SSW=Schwangerschaftswochen

* Komplikationen: Kinder mit wenigstens einem medizinischen Problem in absoluten Zahlen und in Prozent (%)

** Komplikationsrate: Zahl der medizinischen Probleme, die pro Kind diagnostiziert wurden, ausgedrückt als Verhältnis (n)

ⁱ Wurden nicht in die Komplikationen und die Komplikationsrate einberechnet

P¹ Bezieht sich auf den Vergleich zwischen den Untergruppen der spät Frühgeborenen mit 34, 35 und 36 vollendeten Schwangerschaftswochen

P² Bezieht sich auf den Vergleich zwischen spät Frühgeborenen und Termingeborenen

Es zeigt sich, dass die neonatale Morbidität der Studiengruppe in allen Punkten signifikant höher ist, als die der Kontrollgruppe. Zudem zeigt sich zwischen den Untergruppen der spät Frühgeborenen eine signifikante Abnahme der neonatalen Morbidität mit zunehmendem Gestationsalter. Eine Ausnahme hiervon ist die Hypothermie.

Eine graphische Darstellung der neonatalen Morbidität von spät Frühgeborenen und Termingeborenen gibt Abbildung 2.

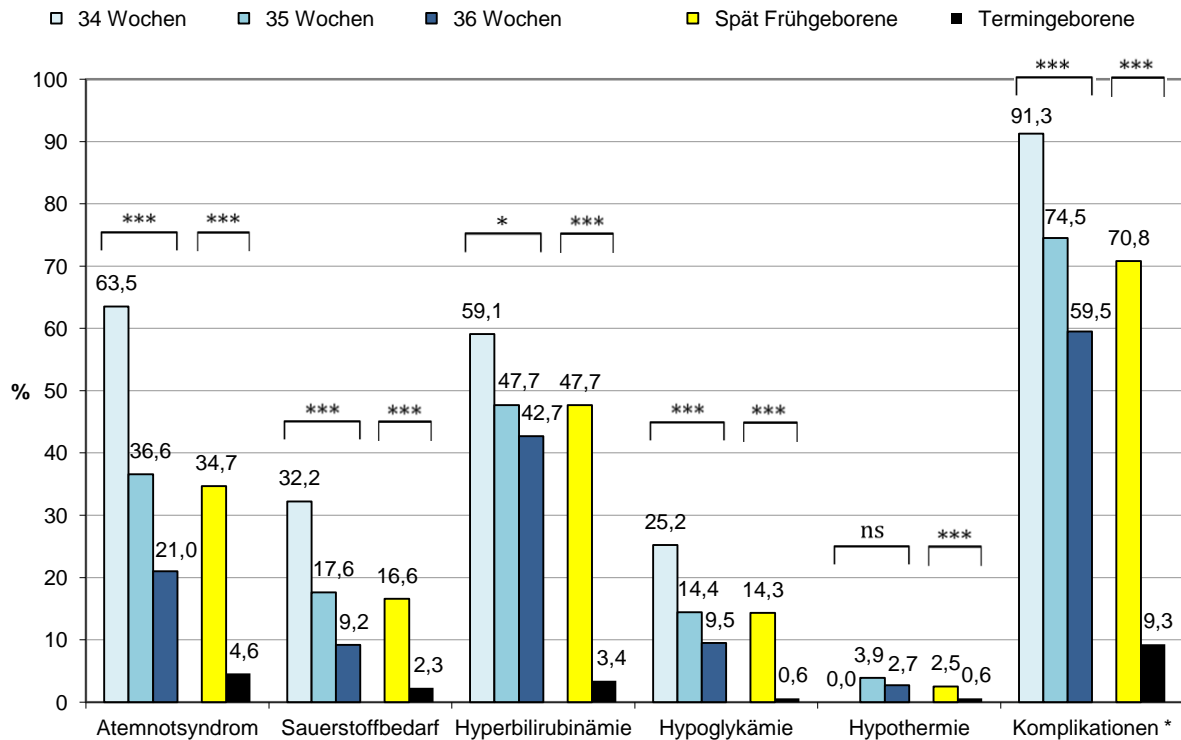


Abbildung 2: Neonatale Morbidität von spät Frühgeborenen (Studiengruppe) und Termingeborenen (Kontrollgruppe) in Prozent (%). Legende: ns nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

1. Atmung

Die respiratorische Adaptationsstörung oder das so genannte Atemnotsyndrom wird definiert als Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome ab dem Alter von 15 bis 30 Lebensminuten: Tachypnoe (Atemfrequenz >60 /Minute), Zyanose unter Raumluft, subkostale, interkostale oder/und juguläre Einziehungen, expiratorisches Stöhnen und Nasenflügeln.

In Anlehnung an diese Kriterien wurde für die Auswertung der vorliegenden Arbeit eine respiratorische Adaptationsstörung definiert als Auftreten einer transienten/ isolierten Tachypnoe oder/ und persistierender zusätzlicher Sauerstoffbedarf nach dem Alter von vier Lebensstunden, Atemunterstützung mittels Nasen-CPAP (continuous positive airway pressure) oder maschinelle Beatmung während der ersten 72 Lebensstunden nach Geburt. Kinder mit einer solchen Symptomatik müssen in Anlehnung an die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN) auf einer Neonatologieabteilung betreut werden [9].

a) Respiratorische Adaptationsstörung

Die respiratorische Adaptationsstörung tritt in der Studiengruppe 7.5 (95% CI: 5.9 – 9.6) mal häufiger auf, als in der Kontrollgruppe und ist somit der zweithäufigste Grund für eine Hospitalisation auf einer Neonatologieabteilung.

Bei 34.7% (n=184; 95% CI: 30.8 - 38.9) der spät Frühgeborenen und 4.6% (n=78) der reifen Neugeborenen kam es postnatal zu einer respiratorischen Adaptationsstörung. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p<0.001$). Mit zunehmendem Gestationsalter in der Gruppe der spät Frühgeborenen war die Zahl der betroffenen Kinder im Vergleich zum Gestationsalter signifikant rückläufig. Während in der Untergruppe mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen 63.5% (n=73) der Kinder eine respiratorische Symptomatik bei Geburt zeigten, waren es bei den Frühgeborenen mit 35 vollendeten Schwangerschaftswochen nur noch 36.6% (n=56) und in der Untergruppe mit 36 vollendeten Schwangerschaftswochen noch 21% (n=55).

b) Sauerstoffbedarf

Ähnliche Resultate wie für die respiratorische Adaptationsstörung liessen sich auch bezüglich des Sauerstoffbedarfs nachweisen. 16.6% (n=88) der spät Frühgeborenen und 2.3% (n=38) der Termingeborenen benötigten im Rahmen einer respiratorischen Anpassungsstörung zusätzlichen Sauerstoff für einen unterschiedlich langen Zeitraum. Auch zwischen den Untergruppen der spät Frühgeborenen mit vollendeten 34, 35 und 36 Schwangerschaftswochen, denen in 32.2% (n=37), 17.6% (n=27) respektive 9.2% (n=24) zusätzlicher Sauerstoff gegeben werden musste, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p<0.001$).

Ein Vergleich der Dauer der Sauerstoffapplikation zeigte, dass spät Frühgeborene 9 mal länger (95% CI: 7.3-10.7; $p<0.001$) als reife Neugeborene, im Mittel 0.45 versus 0.05 Tage mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden mussten. Somit benötigten spät Frühgeborene signifikant länger zusätzlichen Sauerstoff als reife Neugeborene.

c) CPAP und maschinelle Beatmung

4.9% (n=26) der Kinder in der Studiengruppe und 0.1% (n=2) der Kinder in der Kontrollgruppe brauchten Atemunterstützung in Form von Nasen-CPAP. Von den spät Frühgeborenen mussten 3.0% (n=16) und von den Termingeborenen 0.2% (n=4) intubiert und maschinell beatmet werden. Somit zeigt sich sowohl für die Atemunterstützung mittels CPAP, als auch für die maschinelle Beatmung ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen konnte bezüglich dieser Komplikationen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

2. Apnoen und Bradykardien

Bei 7.2% (n=38) der spät Frühgeborenen und 0.7% (n=11) der reifen Neugeborenen wurden stimulationsbedürftige Apnoen und Bradykardien dokumentiert, wobei für unsere Evaluation kein Unterschied gemacht wurde zwischen zentralen und obstruktiven Apnoen.

Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Apnoen und Bradykardien treten innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen signifikant häufiger auf, je niedriger das Gestationsalter ist, entsprechend bei 13.9% (n=16), 9.8% (n=15) respektive 2.7% (n=7) der Kinder mit 34, 35 oder 36 vollendeten Schwangerschaftswochen.

3. Hyperbilirubinämie

Für diese Evaluation soll in Anlehnung an die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie die Hyperbilirubinämie, die per se erhöhte Serumbilirubinwerte beschreibt und klinisch als Ikterus imponiert, gleichgestellt werden mit einer therapiebedürftigen Gelbsucht, wobei die Indikation zur Fototherapie unter anderem abhängig ist vom Gestationsalter und Körpergewicht des Kindes bei Geburt, vom chronologischen Lebensalter, dem Anstieg der Serumbilirubinwerte im

Verlauf und von der Blutgruppenkonstellation zwischen Mutter und Kind, sowie von zusätzlichen Risikofaktoren wie der neonatalen Sepsis oder der Asphyxie [14].

Die therapiebedürftige Hyperbilirubinämie war die häufigste Komplikation in der Studiengruppe. Das Risiko für spät Frühgeborene war 14.1 (95% CI: 10.8 - 18.5) mal höher als für reife Neugeborene wegen einer Gelbsucht stationär behandelt werden zu müssen. 47.7% (n=73) der spät Frühgeborenen und 3.4% (n=57) der Termingeborenen wurden phototherapiert. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0.001$). Zwischen den Untergruppen der spät Frühgeborenen zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied.

4. Hypoglykämie

In Anlehnung an die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie wurde die Hypoglykämie definiert als ein Serumglukosewert von $< 2.5 \text{ mmol/l}$ (45 mg/dl) in der bedside-Bestimmung mittels Teststreifen [9, 15].

Bei 14.3% (n=76) der Kinder in der Studiengruppe und 0.6% (n=10) der Kinder in der Kontrollgruppe wurde eine Hypoglykämie diagnostiziert. Hier ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Auch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen ist das Risiko eine Hypoglykämie zu erleiden und aufgrund dessen behandelt zu werden signifikant höher, je niedriger das Gestationsalter ist. Ein zu niedriger Blutzuckerwert wurde bei 25.2% (n=29), 14.4% (n=22) und 9.5% (n=25) der Frühgeborenen mit 34, 35 respektive 36 vollendeten Schwangerschaftswochen festgestellt. Somit ist das Risiko für spät Frühgeborene 24.2 (95% CI: 12.6 - 46.4) mal höher als für Termingeborene eine Hypoglykämie zu erleiden.

5. Hypothermie

Die Rektaltemperatur beim Neugeborenen sollte zwischen 36.5°C und 37.5°C liegen [9]. Man spricht von einer Hypothermie bei einer Rektaltemperatur unter 36.0°C . Allein aufgrund des Temperaturgradienten zwischen Mutterleib und Gebärsaal von ungefähr 16°C (37°C intrauterin und

21°C Umgebungstemperatur im Gebärsaal), sind Neugeborene und insbesondere frühgeborene Kinder sehr gefährdet eine Hypothermie zu erleiden. Aufgrund dessen empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie verschiedene Massnahmen zur Prophylaxe einer Hypothermie [9].

2.5% (n=13) der spät Frühgeborenen und 0.6% (n=10) der reifen Neugeborenen mussten wegen einer Hypothermie hospitalisiert werden. Das Risiko eine Hypothermie zu erleiden ist für Kinder der Studiengruppe 4.1 (95% CI: 1.8-9.4) mal so hoch wie für die Kontrollgruppe und damit signifikant höher. Innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Bemerkenswert ist, dass kein Frühgeborenes aus der Gruppe mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen wegen einer Hypothermie behandelt werden musste.

6. Ernährungsprobleme

Ernährungsprobleme sind in unserer Arbeit gleichzusetzen mit einer Trinkschwäche, also Symptomen wie das insuffiziente Trinken an der Brust oder aus der Flasche, die unter Umständen vorübergehend nicht nur eine (Teil-) Sondierung der Nahrung notwendig machte, sondern durchaus zu einer längeren Hospitalisation auf einer Neonatologieabteilung oder auf der Wochenbettstation führten.

Bei 8.3% (n=44) der spät Frühgeborenen und 1.0% (n=17) der Termingeborenen traten Ernährungsprobleme auf. Ein hoch signifikanter Unterschied zeigte sich auch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen, je jünger das Gestationsalter, desto häufiger trat diese Komplikation auf. 19.1% (n=22), 11.1% (n=17) und 1.9% (n=5) der Kinder mit 34, 35 respektive 36 vollendeten Schwangerschaftswochen brauchten Unterstützung bei der Ernährung.

7. Komplikationen und Komplikationsrate

Zur besseren Veranschaulichung werden einige der zuvor beschriebenen und diagnostizierten medizinischen Konditionen - die respiratorische Anpassungsstörung, die Hyperbilirubinämie, die Hypoglykämie und die Hypothermie – unter der Variablen „Komplikationen“ zusammengefasst. Entscheidend dabei ist, dass das Auftreten von nur einer Komplikation in der Regel die Betreuung auf

einer neonatologischen Abteilung und somit die Trennung von Mutter und Kind notwendig macht. Eine Ausnahme stellt die unkomplizierte Hyperbilirubinämie dar, welche mittels Bilibett auch auf der Wochenbettstation durchgeführt werden kann. Aber auch hier bedeutet es eine Verlängerung der Hospitalisationszeit, jedoch ohne Trennung von Mutter und Kind.

Bei 70.8% (n=375) der spät Frühgeborenen und 9.3% (n=156) der reifen Neugeborenen wurde zumindest eine der genannten Komplikation festgestellt. Und auch innerhalb der Studiengruppe zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen. 91.3% (n=105) der Kinder mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen, 74.5% (n=114) der Frühgeborenen mit 35 vollendeten Schwangerschaftswochen und 59.5% (n=156) der Kinder mit 36 vollendeten Schwangerschaftswochen wurden wegen mindestens einer Komplikation behandelt. Die Wahrscheinlichkeit für nur eine Komplikation war für Kinder der Studiengruppe 7.6 (95% CI: 6.5 - 9.0) mal höher, als für Kinder der Kontrollgruppe.

Dieser Unterschied wird noch verdeutlicht durch die Komplikationsrate. Diese Variable beschreibt die Anzahl der im Mittel pro Kind diagnostizierten Komplikationen (\pm Standardabweichung) und veranschaulicht dadurch, dass bei ein und demselben Kind durchaus mehrere Komplikationen auftreten können. Nicht selten treten zum Beispiel Hypoglykämie, Trinkschwäche und Hypothermie gemeinsam auf.

Die Komplikationsrate war in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe und betrug im Mittel 1.08 (\pm 0.907) bei spät Frühgeborenen und 0.1 (\pm 0.333) bei reifen Neugeborenen. Innerhalb der Gruppe der spät Frühgeborenen zeigte sich ebenfalls, dass die Komplikationsrate signifikant höher, je jünger das Gestationsalter war, entsprechend 1.7 (\pm 0.905), 1.14 (\pm 0.911) respektive 0.78 (\pm 0.761) für Kinder mit 34, 35 und 36 vollendeten Schwangerschaftswochen. Das bedeutet, dass spät Frühgeborene 10.8 (95% CI: 9.6 – 11.1) mal häufiger von Komplikationen betroffen sind als Termingeborene.

Eine graphische Veranschaulichung der Summe der Komplikationen in Bezug auf das Gestationsalter gibt Abbildung 3.

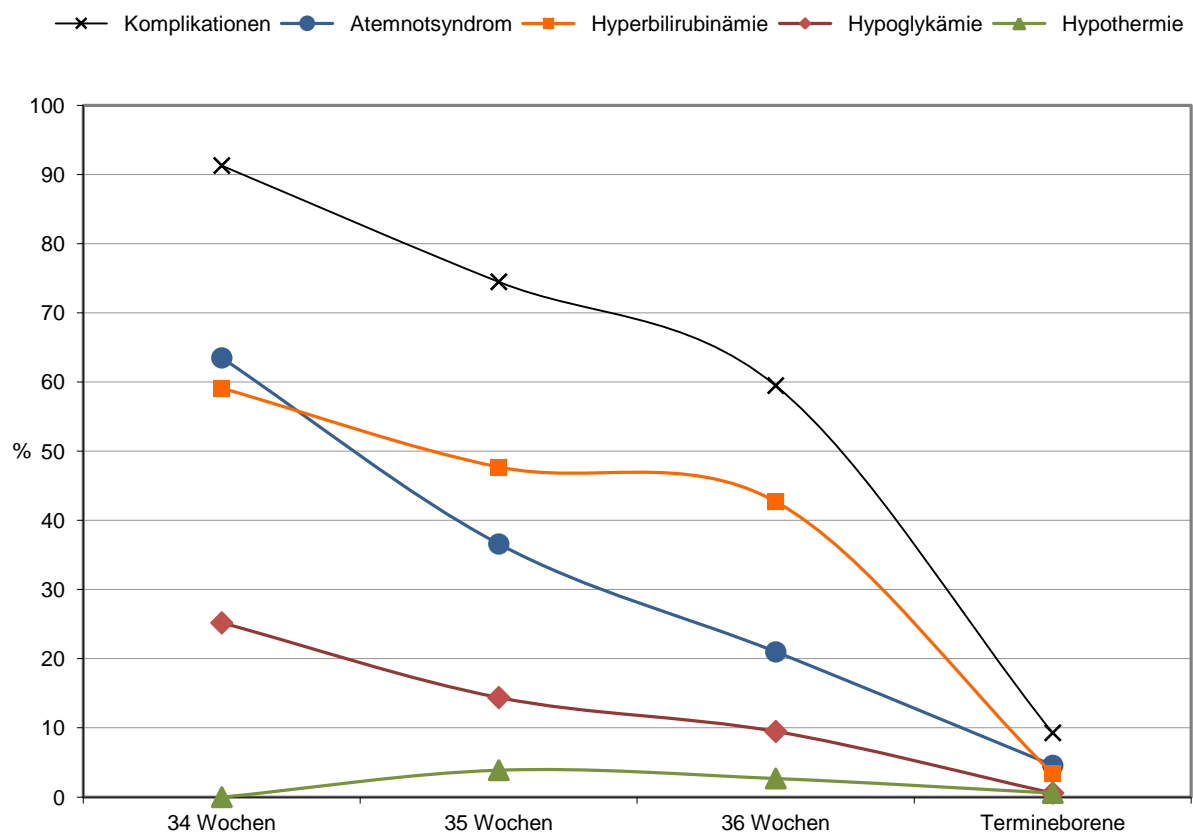


Abbildung 3: Neonatale Morbidität in Prozent (%) bezogen auf das Gestationsalter der spät Frühgeborenen (Studiengruppe) und Termingeborene (Kontrollgruppe)

8. Hospitalisationsdauer

Alle vorbeschriebenen Konditionen und Probleme spiegeln sich schlussendlich wider in der Hospitalisationsdauer, die wir berechneten anhand des Geburtsdatums und des Datums der Entlassung nach Hause.

Die mittlere Hospitalisationsdauer lag in der Kontrollgruppe bei 5.2 Tagen. Mit 9.9 Tagen war die mittlere Hospitalisationsdauer der Studiengruppe 1.9 (95% CI: 1.7-2.2) mal so hoch und damit signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Die Hospitalisationsdauer der Untergruppen der spät Frühgeborenen war ebenfalls signifikant länger, je jünger das Gestationsalter war. Entsprechend betrug die Hospitalisationsdauer 13.6 Tage für spät Frühgeborene mit 34, 12.1 Tage für diejenigen mit 35 respektive 7.0 Tage mit 36 vollendeten Schwangerschaftswochen.

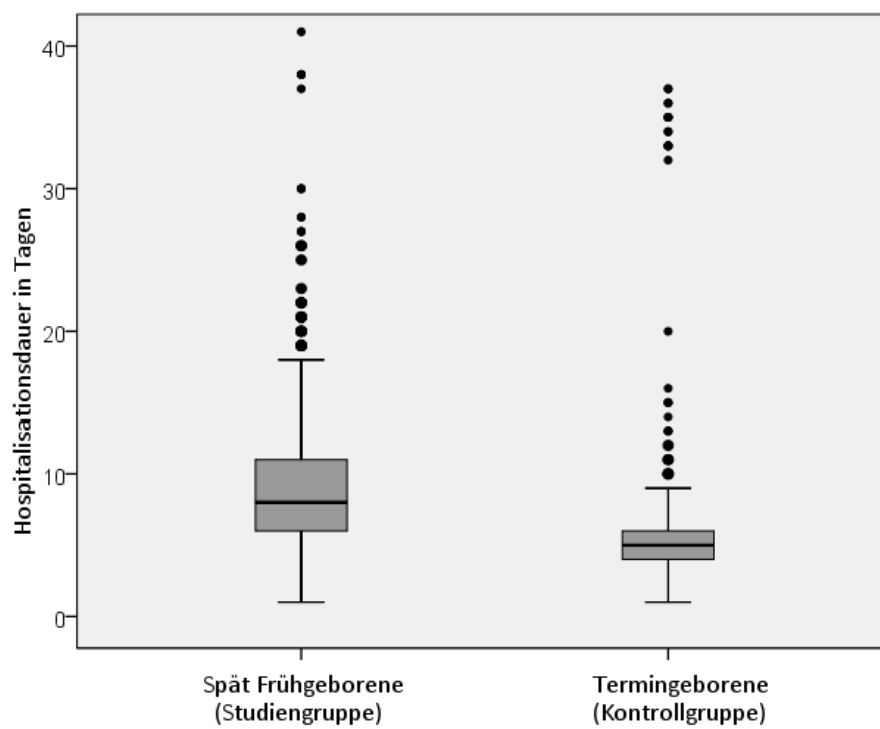


Abbildung 4: Hospitalisationsdauer in Tagen für späte Frühgeborene (Studiengruppe) und Termingeborene (Kontrollgruppe)

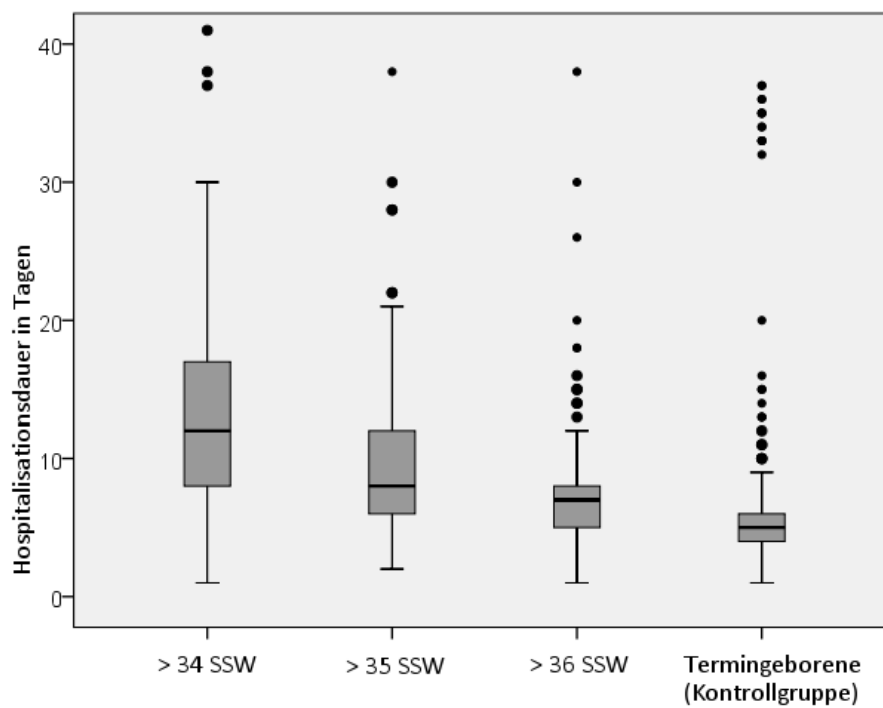


Abbildung 5: Hospitalisationsdauer in Tagen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

V. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und die neonatale Morbidität von spät Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen im Grossraum Zürich zu erfassen, und die Häufigkeit und Dauer einer intensivmedizinischen Betreuung mit der von reifen Termingeborenen, sowie mit der internationalen Literatur zu vergleichen.

Zur Gruppe der reifen Neugeborenen oder Termingeborenen gehören laut WHO-Definition alle Kinder, die mit einem Gestationsalter von mehr als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen zur Welt kommen. Da aber auch diese Gruppe bezüglich ihrer postnatalen klinischen Symptomatik sehr heterogen ist, wurden in unsere Studie in die Kontrollgruppe nur reife Termingeborene eingeschlossen, die ein Gestationsalter zwischen 39 0/7 und 40 6/7 Schwangerschaftswochen bei Geburt hatten. Auf diese Weise sollen die Unterschiede zwischen reifen Neugeborenen und späten Frühgeborenen deutlicher herausgearbeitet werden. Lubow et al konnten zeigen, dass spät Frühgeborene eine höhere perinatale Morbidität haben als reife Neugeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 38 und 39 vollendeten Schwangerschaftswochen [16], aber Fleischmann et al konnten sogar einen Unterschied zwischen Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 37 0/7 und 38 6/7 und „reiferen“ Termingeborenen mit mehr als 39 vollendeten Schwangerschaftswochen nachweisen, insbesondere hinsichtlich respiratorischer Adaptationsstörungen und der Hospitalisation auf einer Neonatologie [17]. Somit wurden für unsere Kontrollgruppe Kinder mit einem geringen Risiko für eine Adaptationsstörung gewählt. Die Studiengruppe repräsentiert 44.6% der Frühgeborenen und 4.1% aller Neugeborenen (n=13'381), die im Untersuchungszeitraum in den teilnehmenden Spitälern geboren wurden. Diese Zahlen korrespondieren gut mit dem vom Bundesamt für Statistik veröffentlichten Prozentsatz an späten Frühgeborenen (Einlinge) von 4.3% in der Schweiz. In anderen Ländern und Bevölkerungsteilen wird über deutlich höhere Zahlen von bis zu 8.8% berichtet, bei steigenden Tendenzen [3].

Auch die Ausschlusskriterien beeinflussen wesentlich die Inzidenz gewisser medizinischer Konditionen. In Anlehnung an Melamed et al [4], aber im Unterschied zu Wang et al [6] und Dani et al [8] wurden in unserer Arbeit alle Zwillingsgeborene ebenso wie höhere Mehrlinge primär sowohl aus der Studien-, als auch aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen, da diese Kinder unabhängig von ihrem Gestationsalter im Vergleich mit Einlingen eine höhere neonatale Morbidität haben. Weitere Ausschlusskriterien waren eine auffällige Pränataldiagnostik und/oder kongenitale Fehlbildungen, mütterlicher Drogen- und/oder Alkoholkonsum unabhängig von anderen Studien. Im Gegensatz zu Melamed et al [4] gab es in unserer Arbeit keine Ausschlusskriterien bezüglich pränataler mütterlicher Komplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Wachstumsretardierung,

Oligohydramnion oder vorzeitiger Blasensprung, da diese Schwangerschaftskomplikationen häufig zu einer Frühgeburt führen und somit zu einer höheren Morbidität dieser Altersgruppe beitragen. Ebenso wenig wurden Kinder ausgeschlossen, die vaginal-operativ oder per Sectio caesarea entbunden wurden oder die pränatale oder neonatale Warnzeichen präsentierten, da die Primäradaptation häufig vom Gestationsalter abhängig ist. Die ausgeschlossenen Kinder beider Gruppen zeigten keinen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse dieser Studie.

Noch vor einigen Jahren wurde in der Regel der Begriff „near term“ oder „nahe am Termin geboren“ für die Gruppe der spät Frühgeborenen Kinder verwendet. Diese Begriffe können jedoch die oftmals erheblichen Probleme dieser Kinder verharmlosen [18]. Aufgrund ihrer Unreife haben sie eine höhere Morbidität und Mortalität, wodurch ihre Behandlung betreuungsintensiver ist, als die reifer Termingeborener, was Studien der letzten Jahre deutlich machen konnten [19]. Die steigenden Zahlen der späten Frühgeborenen werden mit verschiedenen Ursachen in Verbindung gebracht. Allein das höhere Durchschnittsalter der Erstgebärenden resultiert in einer höheren Rate an Schwangerschaftskomplikationen. Zudem werden in dieser Altersgruppe immer häufiger Sterilitätstherapien in Anspruch genommen und durch Hormontherapien steigt die Zahl der (höheren) Mehrlingsgeburten, die bekanntermaßen mit einem kürzeren Gestationsalter verbunden sind [20, 21]. Über Durchschnittsalter und Parität der Mütter kann in unserer Studie keine Aussage gemacht werden, da für die Datenerhebung in vielen Fällen nur die kindlichen Akten zur Verfügung standen. Auch über den Schwangerschaftsverlauf und die -komplikationen liegen nur teilweise Informationen vor, insbesondere können keine Angaben über die Applikation von Tokolytika, Antibiotika oder Steroiden zur Lungenreifungsinduktion gemacht werden.

Die häufigste medizinische Komplikation einer Schwangerschaft ist die Präeklampsie, für die in der Literatur eine Inzidenz zwischen 6 und 10% angegeben wird [20]. In unserer Studie trat die Präeklampsie signifikant häufiger in der Studien- als in der Kontrollgruppe auf. Während die Entbindung für die Mutter praktisch immer das Mittel der Wahl zur Therapie der Präeklampsie darstellt, ist für das Ungeborene das aktuelle Gestationsalter von entscheidender Bedeutung. Bei reifen Neugeborenen mit mehr als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen wird die Entbindung empfohlen, bei Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 34 Schwangerschaftswochen ist - wenn aus mütterlicher Sicht möglich - eine Fortführung der Schwangerschaft das Ziel. Für spät Frühgeborene zwischen 34 und 36 Schwangerschaftswochen muss zwischen den möglichen mütterlichen und postnatalen kindlichen Komplikationen abgewogen werden [20].

Signifikante Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe zeigten sich beim Geburtsmodus. Während der Grossteil der reifen Termingeborenen vaginal geboren wurde, kamen fast die Hälfte der spät Frühgeborenen per Sectio caesarea zur Welt. In beiden Gruppen war der

Anteil der vaginal-operativen Entbindungen deutlich geringer, es wurden jedoch signifikant weniger spät Frühgeborene als reife Neugeborene mittels Vakuumextraktion geboren. Diese Ergebnisse sind insofern kritisch zu betrachten, als das Handbuch Geburtshilfe der Universität Zürich [22] bei entsprechender Indikation bei Frühgeborenen unter 36 vollendeten Schwangerschaftswochen eine Forceps- statt einer Vakuumextraktion empfiehlt. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) rät von einer Vakuumextraktion nur bei einem Gestationsalter von weniger als 34 Schwangerschaftswochen wegen eines erhöhten Risikos für Kephalhämatome, intrakranielle Blutungen und Neugeborenenikterus ab [23], während andere Arbeiten generell die Anwendung bei Frühgeborenen ausschliessen [24]. Aufgrund der uns vorliegenden Akten kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob es sich bei der Sectio caesarea um einen elektiven Eingriff handelte oder welche die medizinische Indikation war. Es darf nicht sein, dass logistische Faktoren oder Wünsche der Eltern den Zeitpunkt der Geburt beeinflussen, insbesondere nicht durch eine Verharmlosung der möglichen postnatalen Komplikationen im Rahmen des Aufklärungsgespräches. Carreno et al konnten zeigen, dass bei etwa einem Drittel der medizinisch indizierten Geburten von spät Frühgeborenen eine fetale Wachstumsretardierung nachzuweisen war [25]. Ob dies die Indikation zur Schnittentbindung war, ist jedoch nicht eindeutig festzustellen.

Das mittlere Geburtsgewicht war in der Studiengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und in den Untergruppen je niedriger, desto geringer das Gestationsalter war. Weniger als 10% der spät Frühgeborenen zeigten bei Geburt ein Untergewicht, einen Kleinwuchs oder eine Mikrozephalie für das Gestationsalter. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Vergleiche mit der internationalen Literatur sind schwierig allein aufgrund der unterschiedlichen Definitionen einer Wachstumsretardierung [13, 25].

In dieser Studie konnten keine Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe für die Apgar-Werte gezeigt werden. Das deckt sich mit den Resultaten von Wang et al [6]. Es zeigten sich auch keine Unterschiede für den Nabelschnurarterien-pH zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Auffällig ist, dass bei signifikant mehr Termingeborenen als bei späten Frühgeborenen subpartale oder neonatale Warnzeichen dokumentiert wurden. Ob diese Beobachtung möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass mehr spät Frühgeborene mittels (eventuell elektiver) Sectio caesarea und mehr Termingeborene per Spontangeburt zur Welt kamen, bleibt unklar.

Eine der häufigsten postnatalen Komplikationen ist die respiratorische Adaptationsstörung [6; 26-28]. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass es erst zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen zu terminalen Umbauvorgängen der bis dahin unreifen peripheren Lungenstrukturen kommt, sodass ausreichend Surfactant gebildet werden kann [19]. Dies spiegelt sich in der mit zunehmendem Gestationsalter rückläufigen Tendenz der respiratorischen

Symptomatik und der entsprechenden Therapie wider. Eine respiratorische Adaptationsstörung trat in unserer Studiengruppe 7.5mal häufiger auf als in der Kontrollgruppe und war somit der zweithäufigste Grund für die Hospitalisation auf einer Neonatologieabteilung. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, da es bei mehr als einem Drittel der spät Frühgeborenen, aber nur bei wenigen reifen Neugeborenen postnatal zu einer respiratorischen Symptomatik kam. Mit zunehmendem Gestationsalter, bezogen auf die Untergruppen der spät Frühgeborenen, war die Zahl der Kinder mit einer respiratorischen Symptomatik signifikant rückläufig. Auch das „Consortium of Safe Labor“ konnte in einer aktuellen Arbeit zeigen, dass spät Frühgeborene wesentlich häufiger respiratorische Symptome zeigen und deshalb auf einer Neonatologieabteilung hospitalisiert werden müssen, als reife Neugeborene [29]. Die Inzidenz eines RDS/HMD (=respiratory distress syndrome/hyaline membrane disease) war in seiner Arbeit insgesamt jedoch wesentlich geringer als in unserem Kollektiv. Die Inzidenz für ein RDS/HMD liegt in seiner Arbeit bei 0.3% für reife Neugeborene, bei 10.5% (versus 63.5% in unserem Kollektiv) für spät Frühgeborene mit 34, bei 6.0% (versus 36.6%) für spät Frühgeborene mit 35 und bei 2.8% (versus 21.0%) für spät Frühgeborene mit 36 vollendeten Schwangerschaftswochen [29]. Diese nicht unerheblichen Unterschiede sind möglicherweise auf unterschiedliche Definitionen der Klinik und Grenzwerte zurückzuführen.

Zentrale Apnoen mit nachfolgender Bradykardie sind in der Regel auf eine Unreife des Atemzentrums zurückzuführen. Somit ist es keine Überraschung, dass diese Symptomatik in der Studiengruppe signifikant häufiger beobachtet wurde, als in der Kontrollgruppe und umso häufiger, je jünger das Gestationsalter war. In der Arbeit des „Consortium of Safe Labor“ wurden Apnoen und Bradykardien insgesamt seltener diagnostiziert [29]. Bei den spät Frühgeborenen in unserer Studiengruppe waren in der Untergruppe mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen 13.9% versus 1.6% in der amerikanischen Arbeit betroffen, in der Untergruppe mit 35 vollendeten Schwangerschaftswochen 9.8% versus 0.4% und bei den Kindern mit 36 Schwangerschaftswochen 2.7% versus 0.2%. Während die Symptomatik immerhin bei 0.7% der reifen Termingeborenen in unserer Kontrollgruppe dokumentiert wurde, waren in der amerikanischen Erhebung nur einzelne wenige Individuen betroffen [29]. Auch wenn sich in beiden Arbeiten ein Unterschied zwischen spät Frühgeborenen und reifen Neugeborenen zeigen lässt, sind die doch erheblichen Unterschiede der Inzidenzen insbesondere bei den spät Frühgeborenen möglicherweise auf unterschiedliche Definitionen der Klinik und Grenzwerte von Apnoen und Bradykardien und den daraus resultierenden Monitoreinstellungen auf den Überwachungsstationen zurückzuführen.

Die häufigste Komplikation in unserem Kollektiv war die behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie. Die niedrigeren Grenzwerte für die Indikation zur (Foto-)Therapie trägt der Besonderheit Rechnung,

dass Frühgeborene ein erhöhtes Risiko haben, eine Hyperbilirubinämie und letztlich einen Kernikterus zu entwickeln, nicht nur wegen des vermehrten Anfalls von Bilirubin, der Leberunreife mit einer deutlich verminderten Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase, aber auch aufgrund der geringeren Albuminbindungskapazität, einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und eines verstärkten enterohepatischen Kreislaufs [14, 30, 31]. Das Risiko für spät Frühgeborene in unserer Studiengruppe war 14.1mal höher als für Kinder der Kontrollgruppe wegen einer Gelbsucht stationär aufgenommen zu werden, da fast die Hälfte der spät Frühgeborenen wegen einer Hyperbilirubinämie fototherapiert werden mussten, während dies nur bei wenigen Termingeborenen der Fall war. Zwischen den Untergruppen der späten Frühgeborenen zeigte sich ein Rückgang der Hyperbilirubinämie mit zunehmendem Gestationsalter, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Dies kann aber durchaus als Zeichen der zunehmenden Reife gewertet werden. Vergleiche mit der Literatur sind insofern schwierig, da in verschiedenen Ländern und sogar in verschiedenen Kliniken unterschiedliche Grenzwerte für die Indikation zur Fototherapie herangezogen werden. Wang et al zeigten ebenfalls bei mehr als der Hälfte der spät Frühgeborenen, aber bei deutlich mehr Termingeborenen (37.9%) als in unserer Arbeit eine Gelbsucht, wobei dies in 16.3% der Fälle bei den spät Frühgeborenen der Hauptgrund für eine längere Hospitalisationsdauer war, während es nur bei 0.03% der Termingeborenen der Grund war [6]. Bei Sarici et al waren immerhin 10.5% der reifen Neugeborenen und 25.3% der spät Frühgeborenen von einer Hyperbilirubinämie betroffen [32]. Auch sie empfehlen unterschiedliche Grenzwerte, machen diese jedoch weniger abhängig vom Gestationsalter, als vielmehr vom Geburtsgewicht und vom chronologischen Alter nach Geburt. Denn eine weitere Besonderheit spät Frühgeborener ist, dass die Serumbilirubinwerte bei Frühgeborenen früher (bereits am ersten und zweiten Lebenstag) und schneller ansteigen und die Hyperbilirubinämie länger andauert als bei reifen Neugeborenen [32, 33]. Dies sollte bei einer frühzeitigen Entlassung nach Hause bedacht werden und entsprechende klinische und bei Bedarf laborchemische Nachkontrollen organisiert werden, um stationäre Wiederaufnahmen zu vermeiden, vor allem aber um die Gefahr eines Kernikterus zu minimieren und neurologische Spätfolgen zu verhindern. Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie tragen diesem Wissen Sorge und enthalten detaillierte Hinweise zur Abklärung und Behandlung ikterischer spät Frühgeborener inklusive Nomogramme, mit denen das Risiko einer therapiebedürftigen Hyperbilirubinämie abgeschätzt werden kann [14, 30, 31, 34].

In der internationalen Literatur besteht Uneinigkeit über die Definition einer Hypoglykämie, die eine häufige Komplikation von Früh- und Neugeborenen darstellt. Prinzipiell müsste sie je nach Klinik und jeweils individuell festgelegt werden. Dies ist jedoch im klinischen Alltag kaum realisierbar, weshalb die Definition für diese Arbeit entsprechend den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie festgelegt wurde [15]. Das Risiko für spät Frühgeborene ist 24.2mal und damit

signifikant höher als für reife Neugeborene, eine Hypoglykämie zu entwickeln. Auch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen zeigen sich signifikant häufiger Hypoglykämien, je niedriger das Gestationsalter ist. Diese Ergebnisse scheinen durchaus plausibel, wenn man sich verdeutlicht, dass Glukose das primäre Substrat für die zerebrale Energieversorgung darstellt und Neugeborene, insbesondere aber Frühgeborene, aufgrund ihres Verhältnisses zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche sowie des relativ grossen Gewichtes des Gehirns einen erhöhten Glukosebedarf haben. Noch dazu sind die Glykogenspeicher bei Frühgeborenen kleiner und aufgrund der Unreife besteht eine verminderte Aktivität der Schlüsselenzyme der Glukoneogenese [15, 35, 36]. Somit brauchen spät Frühgeborene besondere Beachtung hinsichtlich der Verhinderung und frühzeitigen Erkennung von Hypoglykämien, um langfristige Schäden am zentralen Nervensystem und daraus resultierenden entwicklungsneurologischen Spätfolgen zu verhindern [36]. Vergleichbare Zahlen fanden sich bei Wang et al, in dessen Arbeit spät Frühgeborene ein 3mal höheres Risiko als Termingeborene für eine Hypoglykämie (15.6% versus 5.3%) hatten, die im Unterschied zu dieser Arbeit definiert wurde als ein Serumglukosewert $<40\text{mg/dl}$. Dementsprechend erhielten mehr spät Frühgeborene als reife Neugeborene (27% versus 5%) eine intravenöse Flüssigkeits- und Glukosesubstitution [6]. Uns liegen keine Daten darüber vor, wie viele Kinder unseres Kollektivs mittels intravenöser Glukoseinfusion therapiert wurden, mit welcher Dosierung die Substitution erfolgte, wie lange die Infusionstherapie dauerte oder ob eine ausschliesslich perorale Substitution erfolgte.

In unmittelbarem Zusammenhang mit der Hypoglykämie stehen und weitere Risikofaktoren einer solchen sind unter anderem die Hypothermie und Ernährungsprobleme von späten Früh- und Neugeborenen. Der Zielbereich für die Rektaltemperatur von Früh- und Neugeborenen liegt zwischen 36.5°C und 37.5°C . Laptook et al zeigten in ihrer Arbeit, dass nur etwa die Hälfte der Kinder in ihrem Kollektiv bei der postnatalen Messung in diesem Bereich lag [35]. Allein aufgrund des Temperaturgradienten zwischen der Körpertemperatur des Kindes und der Umgebungstemperatur des Gebärsaals, aber auch wegen der feuchten Haut des Neugeborenen, die durch Verdunstung zu weiterem Wärmeverlust führt, ebenso wie durch Wärmeabgabe an kühlere Tücher oder Auflagen in beziehungsweise auf die das Neugeborene gebettet wird und wegen des ungünstigen Verhältnisses zwischen Gewicht und Körperoberfläche, sind Neu- und insbesondere Frühgeborene gefährdet für eine Hypothermie. In unserer Arbeit mussten in beiden Gruppen nur wenige Kinder wegen einer Hypothermie hospitalisiert werden, das Risiko für spät Frühgeborene war jedoch 4.1mal so hoch wie für reife Neugeborene. Innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Erfreulicherweise musste kein Frühgeborenes aus der Untergruppe mit 34 vollendeten Schwangerschaftswochen wegen einer Hypothermie behandelt werden, sodass wir davon ausgehen können, dass die von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie

veröffentlichten Empfehlungen zur Prophylaxe einer Hypothermie bei der Betreuung von Früh- und Neugeborenen in den meisten Geburtskliniken bereits Anwendung finden und diese Kinder unmittelbar nach Geburt im Wärmebett betreut werden [9].

Ernährungsprobleme im Sinne von Schwierigkeiten bei der peroralen Nahrungsaufnahme - insbesondere beim Stillen - mit konsekutiv übermäßigem Gewichtsverlust und/oder ungenügender Gewichtszunahme im weiteren Verlauf, können vorübergehend eine Flaschenernährung, eine (Teil-) Sondierung der Nahrung oder aber auch eine total parenterale Flüssigkeitssubstitution notwendig machen. Spät Frühgeborene stellen in dieser Hinsicht für medizinisches Betreuungspersonal eine besondere Herausforderung dar. Sie sind oftmals nicht nur schläfriger und weniger ausdauernd beim Trinken als reife Neugeborene, sondern es kommt auch vermehrt zu Schwierigkeiten beim Anlegen an die Brust, Mundschluss und Saugen sind häufig ungenügend oder es treten Probleme auf beim Schlucken, da es sich um einen komplexen neurologischen Ablauf handelt. Hinzu kommt, dass diese Symptome missgedeutet werden können, beispielsweise als eine beginnende Sepsis, was wiederum zur Hospitalisation auf einer Neonatologieabteilung und damit zur Trennung von Mutter und Kind führen würde, was das Stillen weiter erschwert. Darüber hinaus wird durch eine ungenügende perorale Ernährung der enterohepatische Kreislauf verstärkt und eine Hyperbilirubinämie mit der Gefahr eines Kernikterus begünstigt [37, 38]. In unserer Arbeit konnten wir bei signifikant mehr spät Frühgeborenen als bei Termingeborenen Ernährungsprobleme dokumentieren. Ein hoch signifikanter Unterschied zeigte sich auch innerhalb der Untergruppen der spät Frühgeborenen, denn je jünger das Gestationsalter war, desto häufiger trat diese Komplikation auf. Mit knapp 2% waren Kinder mit einem Gestationsalter von 36 vollendeten Schwangerschaftswochen nur unwesentlich häufiger von Ernährungsproblemen betroffen als reife Neugeborene. Wie häufig aufgrund der Ernährungsprobleme eine parenterale Flüssigkeitssubstitution notwendig war, konnte aus den uns vorliegenden Daten nicht evaluiert werden. Wie bereits erwähnt erhielten bei Wang et al spät Frühgeborene signifikant häufiger (27% versus 5%) eine parenterale Flüssigkeitssubstitution, was unter anderem in Zusammenhang gebracht wurde mit Hypoglykämien, aber auch mit Ernährungsbeziehungsweise Fütterungsproblemen. Zudem waren in dieser Arbeit Ernährungsprobleme mit Abstand der häufigste Grund in der Gruppe der spät Frühgeborenen für eine längere Hospitalisationsdauer [6].

In Anlehnung an Wang et al [6] haben wir die am häufigsten diagnostizierten medizinischen Konditionen - die respiratorische Anpassungsstörung, die Hyperbilirubinämie, die Hypoglykämie und die Hypothermie - unter der Variablen „Komplikationen“ zusammengefasst. Für den klinischen Alltag ist dies insofern interessant, da das Auftreten von nur einer dieser Komplikation in der Regel eine Betreuung auf einer neonatologischen Abteilung und somit die Trennung von Mutter und Kind

notwendig macht. Ernährungsprobleme und Apnoen und Bradykardien wurden ausgeschlossen, weil in vielen Akten nicht eindeutig zu erkennen war, ob diese Diagnosen als Indikation zur Verlegung auf eine Neonatologieabteilung beurteilt wurden.

Wir unterschieden nun also nochmals zwei Gruppen innerhalb der Studien- und der Kontrollgruppe. Auf der einen Seite finden sich Kinder, bei denen mindestens eine der zuvor genannten Komplikationen diagnostiziert wurde und andererseits gibt es jeweils eine Gruppe, bei denen keine Komplikationen auftraten. Bei 70.8% der spät Frühgeborenen, aber nur bei 9.3% der reifen Neugeborenen wurde mindestens eine der genannten Komplikationen festgestellt. Somit war die Wahrscheinlichkeit für nur eine Komplikation bei Kindern der Studiengruppe 7.6mal höher als bei Kindern der Kontrollgruppe. Auch innerhalb der Studiengruppe zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied, wobei die Inzidenz mindestens einer Komplikation innerhalb der Untergruppen mit zunehmendem Gestationsalter von über 90% auf knapp zwei Drittel abnahm. Wang et al fanden ebenfalls signifikant häufiger mindestens eine klinische Komplikation und vergleichbare Zahlen mit unserer Arbeit, denn bei den spät Frühgeborenen waren fast 78% betroffen [6]. In seiner Arbeit hatten jedoch die Termingeborenen mit 45% eine höhere Inzidenz als in unserer Evaluation, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass im Unterschied zu unserem Kollektiv nicht nur reife Termingeborene, sondern Neugeborene zwischen 37 und 40 vollendeten Schwangerschaftswochen in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden [6].

Zur weiteren Veranschaulichung berechneten wir zusätzlich die Komplikationsrate, die die Anzahl der im Mittel pro Kind diagnostizierten Komplikationen beschreibt. Denn es können bei einem Kind durchaus mehrere Komplikationen gleichzeitig beziehungsweise neben- oder nacheinander auftreten. Wir konnten in der Literatur keine vergleichbare Berechnung finden, Wang et al konnten jedoch zeigen, dass mehrere spät Frühgeborene in ihrem Kollektiv (18/95) von sechs oder mehr medizinischen Komplikationen betroffen waren, während dies bei keinem reifen Neugeborenen (0/90) der Fall war [6]. Die Komplikationsrate war in unserer Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe und betrug im Mittel 1.08 bei den spät Frühgeborenen und 0.1 bei reifen Neugeborenen. Innerhalb der Untergruppen der Studiengruppe wird der Unterschied noch deutlicher, da die Komplikationsrate signifikant höher war, je jünger das Gestationsalter war. Somit zeigten spät Frühgeborene 10.8mal häufiger Komplikationen als reife Termingeborene. Auch wenn mehrere medizinische Konditionen zeitgleich auftreten können, wird sich dieser Umstand in den meisten Fällen trotzdem in einer längeren Hospitalisationsdauer widerspiegeln, die wiederum ganz wesentlich die Kosten der medizinischen Betreuung beeinflusst. Im Unterschied zu Wang et al [6] war in unserem Kollektiv die mittlere Hospitalisationsdauer der Studiengruppe fast doppelt so hoch und damit signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Die mittlere Hospitalisationsdauer der

Untergruppen der spät Frühgeborenen war ebenfalls signifikant höher, je jünger das Gestationsalter war. Bei Kitsommar et al war die mittlere Hospitalisationsdauer der spät Frühgeborenen mit 8.2 Tagen etwas kürzer als in unserem Kollektiv, die Hospitalisationsdauer für reife Neugeborene war mit 4.7 Tagen vergleichbar [39]. Längere Spitalaufenthalte implizieren höhere Kosten für das Gesundheitssystem, über die in dieser Arbeit keine Aussagen gemacht werden sollen.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass spät Frühgeborene eine höhere neonatale Morbidität als reife Termingeborene haben, fanden jedoch höhere Inzidenzen für die verschiedenen medizinischen Komplikationen als bisher publiziert [1, 4, 6, 8, 19, 39]. Diese Unterschiede sind möglicherweise auf eine unterschiedliche Methodik oder Population zurückzuführen. Ungeachtet der Ursache bleiben die Auswirkungen auf die medizinischen und ökonomischen Ressourcen dieselben. Wir hoffen, dass sich durch unsere Arbeit die betreuenden Ärzte und das Pflegepersonal wieder bewusst machen, dass spät Frühgeborene manchmal zwar schon aussehen wie reife Neugeborene, in der Regel jedoch nicht wie Termingeborene behandelt werden können, da sie etwa 8mal häufiger respiratorische Anpassungsstörungen haben, etwa 7mal häufiger sauerstoffbedürftig sind und 9mal mehr Sauerstofftage benötigen als Termingeborene. Sie entwickeln 14mal häufiger eine behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie und 24mal häufiger eine behandlungsbedürftige Hypoglykämie. Insgesamt haben spät Frühgeborene 8mal häufiger Komplikationen und müssen deshalb auf eine Neonatologieabteilung verlegt und damit von der Mutter getrennt werden. Sie verbringen fast doppelt so viele Tage in der Klinik wie reife Neugeborene und haben aufgrund der längeren Hospitalisationsdauer einen erhöhten Bedarf an medizinischen und finanziellen Ressourcen.

Bei spät frühgeborenen Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 34 0/7 und 36 6/7 Schwangerschaftswochen handelt es sich um eine Risikopopulation mit einer signifikant höheren Rate an medizinischen Komplikationen, worüber die Eltern in einem ausführlichen vorgeburtlichen, möglichst interdisziplinären Aufklärungsgespräch informiert werden müssen.

VI. Literaturverzeichnis

1. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008; 111:35-41
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics.* 2006; 118:1207-14
3. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.* 2006; 33:751-63; abstract vii
4. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:253-60
5. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy", late preterm newborns. *Semin Perinatol.* 2006; 30:54-60
6. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical Outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004; 114:372-6
7. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol.* 2006; 30:61-8
8. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatr.* 2009; 98:1841-3
9. Baeckert P, Bigler C, Bucher HU, Büttiker V, Donati P, Nelle M, Malzacher H, Pfister R. Care of infants with a gestational age between 34 and 37 weeks. *Paediatrica.* 2005; 16:16-7
10. Stark AR. Levels of neonatal care. *Pediatrics.* 2004; 114:1341-7
11. Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie: Standards for Levels of Neonatal Care in Switzerland. Version 22.08.2010, rev. 28.01.2011. www.neonet.ch
12. Geirsson RT. Ultrasound instead of last menstrual period as the basis of gestational age assignment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991; 1:212-9
13. Bucher HU. Wie soll ein Untergewicht für Gestationsalter definiert werden? *Paediatrica.* 2010; 21: 42-4
14. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Evaluation and treatment of hyperbilirubinemia in near term/full term neonates (gestational age of at least 35 0/7 weeks). *Paediatrica.* 2006; 17:26-9

15. Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie: Betreuung von Neugeborenen ≥ 34 0/7 SSW mit erhöhtem Hypoglykämierisiko oder Hypoglykämie im Gebärsaal und in der Wochenbettstation. Version 10/07. www.neonet.ch
16. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM: Indications for delivery and short term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. 2009; 10:e30-3
17. Fleischmann AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the Definition of "Term Pregnancy". *Obstet Gynecol.* 2010; 116:136-9
18. Raju TN. Late-Preterm Births: Challenges and Opportunities. *Pediatrics.* 2008; 121: 402-3
19. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics.* 2007; 120:1390-401
20. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol.* 2006; 30:16-9
21. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003; 110 Suppl 20: 30-3
22. Zimmermann R. Vakuum und Forceps. *Handbuch Geburtshilfe.* 2006; 9.2
23. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Leitlinien. Vaginal-operative Entbindungen. AWMF 015/023 (S1)
24. O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 11
25. Carreno CA, Costantine MM, Holland MG; ET AL. Approximately one-third of medically indicated late preterm births are complicated by fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:263.e1-4
26. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol.* 2006; 30:28-33
27. Dudell GG, Jain I. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33:803-30; Abstract VIII-IX
28. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol.* 2005; 25:251-7
29. The Consortium of Safe Labor. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *JAMA.* 2010; 304 (4): 419-25
30. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol.* 2006; 30:89-97
31. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33:839-52; abstract ix

32. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yigit S.
Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns.
Pediatrics. 2004; 113 (4): 775-80.
33. Ersfeld S. Hyperbilirubinämie. Besonderheiten des Bilirubinmetabolismus und –management
bei späten Frühgeborenen. Pädiatrie. 2010; 3:7-10
34. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. Clin Perinatol.
2006; 33:947-64; abstract xi
35. Laptook A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ("near-term")
infant: impact on nursery of admission. Semin Perinatol. 2006; 30: 24-7
36. Hume R, Burchell A, Williams F, Koh D. Glucose homeostasis in the newborn. Early Human
Development. 2005; 81: 95-101
37. Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. Clin Perinatol. 2006; 33: 831-7
38. Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. Semin Perinatol. 2006; 30: 77-80
39. Kitsommart R, Janes M, Mahajan V, Rahman A, Seidlitz W, Wilson J, et al. Outcomes of late-
preterm infants: a retrospective, single-center, Canadian study. Clin Pediatr (Phila). 2009;
48:844-50

VII. Anhang

Geburtsdatum

Geburtsort

Anzahl Kinder in Schwangerschaft

Schwangerschaftskomplikationen

vorzeitige Kontraktionen

Präeklampsie

Gestationsdiabetes

Wachstumsretardierung

Gestationsalter (SSW)

Hospitalisation von (Datum)

Hospitalisation bis (Datum)

Entlassung

nach Hause

verlegt

wohin

verstorben

Geburt

spontan

Sectio

Vakuum

Forceps

Apgar

1`

5`

10`

NSApH

Masse bei Geburt

Gewicht (g)

Perzentile

Länge (cm)

Perzentile

Kopfumfang (cm)

Perzentile

Geschlecht

männlich

weiblich

Diagnosen

Atemnotsyndrom

Apnoen und Bradykardien

Hypoglykämie

Hyperbilirubinämie/Fototherapie

Hypothermie

Ernährungsprobleme

Andere

Therapie-Tage

Sauerstoff

Nasen-CPAP

Maschinelle Beatmung

Infektionen

Kongenitale Missbildungen

VIII. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. H. U. Bucher möchte ich nicht nur dafür danken, dass er mir die Gelegenheit gegeben hat, diese Arbeit an seiner Klinik zu erstellen, sondern auch für seine Ratschläge und die persönliche Anteilnahme an meiner familiären Situation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Antonio Leone für die tatkräftige Unterstützung, die konstruktive Kritik und Geduld, durch die diese Arbeit schliesslich gelingen konnte.

Danke an Mark Adams für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen der Daten und den graphischen Darstellungen.

Ein herzliches Dankeschön gilt darüber hinaus den Kolleginnen und Kollegen Frau Dr. med. M. Mönkhoff und Professor Dr. med. E. Vlajkovic vom Spital Zollikerberg, Frau Dr. med. B. von Castelberg und Frau Dr. med. M. Tomaske vom Stadtspital Triemli, Herrn Dr. med. R. Müller vom Spital Limmattal und Herrn Dr. med. C. Honegger vom Spital Uster, die mir die Daten ihrer Kliniken für die Auswertungen zur Verfügung gestellt haben, denn nur so konnte diese Arbeit zustande kommen.

Meinen Eltern danke ich für die Möglichkeiten, die sie mir gegeben haben, dass sie immer für uns da sind und nie locker gelassen haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Frau bedanken, die mir immer zur Seite gestanden und stets den Rücken freigehalten hat, und bei meinen Kindern: Ihr seid mein grösstes Glück!

IX. Curriculum vitae

Patrick Ersfeld

Geboren 29.03.1975 in Schwabach, Deutschland

Staatsangehörigkeit Deutsch

1981 - 1985 Grundschule Schwanstetten, Deutschland

1985 - 1994 Wolfram von Eschenbach-Gymnasium Schwabach, Deutschland

05/1994 Abitur (Schwerpunkte: Deutsch, Biologie)

1995 - 2002 Studium der Humanmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Deutschland

10/2002 Staatsexamen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland

28.06.2004 Approbation als Arzt

2002 - 2004 Arzt im Praktikum Geburtshilfe, Stadtklinikum Nürnberg, Deutschland

2004 - 2006 Assistenzarzt Frauenklinik Gerresheim, Städtische Kliniken Düsseldorf, Deutschland

2006 - 2007 Assistenzarzt Frauenklinik, Kantonsspital Winterthur

2007 - 2008 Assistenzarzt Neonatologie, Universitätsspital Zürich

2008 - 2009 Assistenzarzt Frauenklinik, Kantonsspital Winterthur

2010 - 2011 Assistenzarzt Frauenklinik, Allgemeines Krankenhaus Celle, Deutschland

2012 - dato Oberarzt Frauenklinik, Allgemeines Krankenhaus Celle, Deutschland

11/2010 Prüfung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hannover, Deutschland